

# Sulfoximine: Eine vernachlässigte Chance in der medizinischen Chemie

Ulrich Lücking\*

Arzneimittelentwicklung · Medizinische Chemie ·  
Pharmakophore · Sulfoximine · Wirkstoff-Forschung

Der Firma Bayer zum  
150. Jubiläum gewidmet

*Innovation ist häufig als der Schlüssel zur Wirkstoff-Findung beschrieben worden. Doch in der täglichen Routine neigen Medizinalchemiker dazu, nur das Instrumentarium der funktionellen Gruppen und Strukturelemente zu verwenden, das sie bereits kennen und lieben. Das Blockbuster-Krebsmedikament Velcade (Bortezomib) wurde beispielsweise von mehr als 50 Unternehmen abgelehnt, vermutlich wegen seiner ungewöhnlichen Boronsäuregruppe („Only a moron would put boron in a drug!“). Auch im Entwicklungsprozess des pan-CDK-Inhibitors BAY 1000394 sorgte der unkonventionelle Vorschlag, eine Sulfoximingruppe in die Leitstruktur einzuführen, zunächst für Spott und Stirnrunzeln, da Sulfoximine selten in der medizinischen Chemie verwendet worden sind. Jedoch war es gerade die Sulfoximingruppe, die es schließlich ermöglichte, die fundamentalen Probleme des Projekts zu überwinden, und so zur Identifizierung des klinischen pan-CDK-Inhibitors BAY 1000394 führte. Der vorliegende Kurzaufsatz gibt einen Überblick über eine weithin vernachlässigte Chance in der medizinischen Chemie – die Sulfoximingruppe.*

## 1. Einführung

Sulfoximine, die Monoazaanaloga der Sulfone, sind stabile Verbindungen, die eine reiche und vielseitige Chemie bieten.<sup>[1]</sup> Angesichts der Tatsache, dass die Identifizierung der allerersten Sulfoximinverbindung, Methioninsulfoximin (MSO), ihren ausgeprägten biologischen Wirkungen geschuldet ist, verwundert es, dass diese funktionelle Gruppe in der medizinischen Chemie bisher selten Anwendung gefunden hat. Es sind nur einige wenige Sulfoximinverbindungen in klinischen Studien evaluiert worden, und es gibt kein handelsübliches Medikament, das eine Sulfoximingruppe enthält. Angesichts neuer, sicherer Methoden zur Synthese von Sulfoximinen<sup>[2]</sup> und des jüngsten Beispiels des Sulfoximin-pan-CDK-Inhibitors BAY 1000394 in Phase-I-Studien<sup>[3]</sup> ist es jedoch an der Zeit, diese funktionelle Gruppe bei der Wirkstoff-Findung (neu) in Betracht zu ziehen. Der vorliegende

Kurzaufsatz gibt einen Überblick über die bisher recht begrenzte Historie der Sulfoximingruppe in medizinalchemischen Arbeiten (Tabelle 1). Den Schwerpunkt bilden dabei ausgewählte Beispiele, bei denen das Rationale für die Verwendung des Sulfoximins als Pharmakophor und auch das entsprechende Resultat vorliegen. Auch wenn die Synthesemethoden in diesem

Überblick nicht im Mittelpunkt stehen sollen,<sup>[1,2,4]</sup> werden doch repräsentative Synthesen dargestellt, um die Anwendung von Standardverfahren exemplarisch zu zeigen.

## 2. Die späte Entdeckung der Sulfoximingruppe

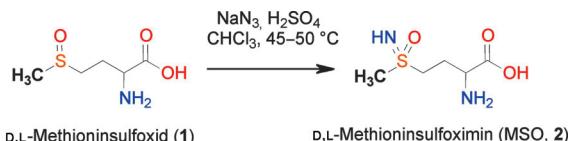
Zur kommerziellen Verbesserung frisch gemahlenen Weizens wurden früher verschiedene Agentien eingesetzt, darunter Stickstofftrichlorid („Agene“). Dieses Bleichverfahren, der „Agene-Prozess“, war seit Anfang des 20. Jahrhunderts in Gebrauch. 1946 wurde jedoch berichtet, dass bei Hunden, die Futter erhielten, das reich an Mehl aus dem Agene-Prozess war, epileptische Anfälle und schließlich Todesfälle auftraten.<sup>[5]</sup> Diese Erkenntnisse erregten starke Besorgnis, da zu dieser Zeit schätzungsweise 90 % des in England gemahlenen Mehls mit Agene behandelt wurden.<sup>[6]</sup> Einige Jahre später wurde der toxische Faktor als das „Sulfoximin“ von Methionin, Methioninsulfoximin (MSO, 2), identifiziert.<sup>[7]</sup> Die Verbindung konnte anschließend durch die Umsetzung von Stickstoffwasserstoffsäure mit Methioninsulfoxid (1) in Gegenwart konzentrierter Schwefelsäure

[\*] Dr. U. Lücking  
Bayer Pharma AG, Global Drug Discovery, Medizinische Chemie  
13353 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: ulrich.luecking@bayer.com

**Tabelle 1:** Überblick über Sulfoximine in medizinalchemischen Ansätzen.

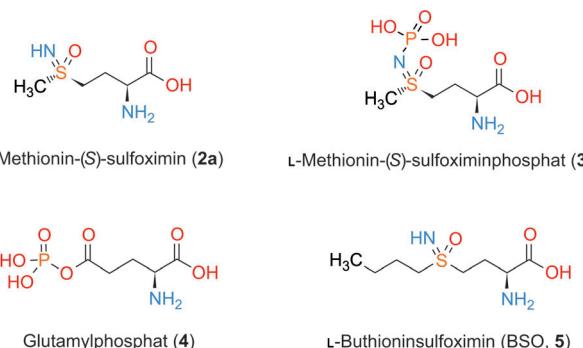
Verbindung	Wirkprinzip	Rationale
5	$\gamma$ -Glutamylcystein-Synthetase	bessere Spezifität
8	spasmolytisch/anti-asthmatisch	opportunistischer Ansatz
9	spasmolytisch	opportunistischer Ansatz
15	Benzodiazepinrezeptor-Agonist	opportunistischer Ansatz
16	Reverse-Transkriptase-Inhibitor	opportunistischer Ansatz
19–21	antiasthmatisch	Bioisoster für Carbonsäure mit oraler Bioverfügbarkeit
23	$\alpha$ -adrenerger Rezeptorblocker	Bioisoster für heterocyclisches Amidin
28	Carboxypeptidase-A-Inhibitor	stabilen Übergangszustandsanalogon-Inhibitor
29, 30	L-Asparagin-Synthetase-Inhibitor	stabilen Übergangszustandsanalogon-Inhibitor
33	CYP24-Inhibitor	Bioisoster für Sulfon
<b>BAY 1000394</b>	pan-CDK-Inhibitor	opportunistischer Ansatz zur Verminderung CA-inhibitorischer Aktivitäten der Arensulfonamid-Leitstruktur
36, 37, 39	HIV-1-Proteaseinhibitor	Bioisoster für sekundären Alkohol/stabiles Übergangszustandsanalogon
42, 43	PYK2-Inhibitor	opportunistischer Ansatz zur Verminderung der hERG-Aktivität der Sulfon-Leitstruktur
45–47, 49	COX-2-Inhibitor	opportunistischer Ansatz zur Verminderung der hERG-Aktivität der Sulfon-Leitstruktur
51, 52	Androgenrezeptor-Suppressor	opportunistischer Ansatz zur Erforschung der Wirkung auf AR-Aktivitäten im Vergleich zur Sulfon-Leitstruktur
55	HNE-Inhibitor	opportunistischer Ansatz
57–60	Faktor-Xa-Inhibitor	Bioisoster für Amidin zur Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit

synthetisch hergestellt werden (Schema 1).<sup>[8]</sup> Die Sulfoximngruppe war bis dahin unbekannt gewesen. Natürlich war MSO (2) kein Naturstoff, da es chemisch aus peptidgebun-

**Schema 1.** Synthese von Methioninsulfoximin (MSO, 2).

denem Methionin in Weizen entstanden war. Später wurde jedoch berichtet, dass **2** aus *Cnestis palala* isoliert werden konnte, einer tropischen Holzpflanze aus der Familie der Connaraceae, von der bestimmte Spezies für ihre Toxizität bekannt sind.<sup>[9]</sup>

Wird Tieren **2** verabreicht, führt dies zu niedrigeren Spiegeln von Glutamin und Glutathion (GSH) im Gewebe.<sup>[10]</sup> Von den vier Stereoisomeren von MSO ist L-Methionin-(S)-sulfoximin (**2a**; Abbildung 1) das biologisch aktive. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Isomer **2a** sowohl Glutamin-Syn-

**Abbildung 1.** Strukturen von L-Methionin-(S)-sulfoximin (**2a**) und verwandten Verbindungen.

thetase<sup>[11]</sup> als auch  $\gamma$ -Glutamylcystein-Synthetase inhibiert,<sup>[12]</sup> das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der GSH-Biosynthese. L-Methionin-(S)-sulfoximin (**2a**) fungiert als Analogon des tetraedrischen Übergangszustands, der sich bei der Reaktion enzymgebundenen  $\gamma$ -Glutamylphosphats (**4**) mit Ammoniak oder Cystein einstellt. Beide Synthetasen wechselwirken mit **2a** und Adenosintriphosphat (ATP). Dies ergibt L-Methionin-(S)-sulfoximinphosphat (**3**), das stark an die aktiven Zentren dieser Enzyme bindet und sie inhibiert.<sup>[10a]</sup>

Die Möglichkeit, die Therapieempfindlichkeit bei der Behandlung von Krebs durch Verminderung des intrazellulären GSH-Spiegels zu erhöhen, wurde an einer Reihe von Zell-Linien aufgezeigt, die verschiedenen zytotoxischen Wirkstoffen ausgesetzt wurden.<sup>[13]</sup> Um eine bessere Spezifität zu erreichen, wurde eine Reihe von MSO-Analoga synthetisiert, in denen die Methylgruppe durch andere Alkyleinheiten ersetzt wurde.<sup>[10a, 14]</sup> Es zeigte sich, dass Buthioninsulfoximin (BSO, **5**) ein spezifischer und kompetitiver Inhibitor von  $\gamma$ -Glutamylcystein-Synthetase ist. Die Fähigkeit einer BSO-induzierten GSH-Depletion, die Zytotoxizität zu erhöhen, wurde in vitro und in vivo aufgezeigt.<sup>[13]</sup> Mehrere Gruppen haben klinische Studien mit BSO durchgeführt, um



Ulrich Lücking studierte Chemie an der Universität Hannover. Als Erasmus-Student und später im Rahmen seiner Diplomarbeit verbrachte er einige Zeit bei Prof. Steven V. Ley an der University of Cambridge (Großbritannien). 1999 promovierte er bei Prof. Andreas Pfaltz am MPI für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr und arbeitete anschließend bei Prof. Julius Rebek am Scripps Research Institute in La Jolla (USA). Seine Industrialaufbahn begann 2001 bei der früheren Schering AG. Heute ist er Senior Research Scientist der Bayer Pharma AG in Berlin. Er arbeitete in mehreren therapeutischen Bereichen, hauptsächlich in der Leitstrukturoptimierung.

zu beurteilen, ob die GSH-Modulation einen klinischen Nutzen bei der Behandlung von GSH-überexprimierenden Tumoren (z.B. Hepatokarzinome) haben könnte. In diesen orientierenden Studien erwies sich der Wirkstoff als gut verträglich und sicher.<sup>[15]</sup> Bis heute ist BSO (5) das in der Literatur am häufigsten genannte Sulfoximin,<sup>[16]</sup> da es breite Anwendung als experimentelle Testverbindung zur Induktion eines GSH-Mangels bei Untersuchungen zur Rolle von GSH in zellulären Prozessen findet.

### 3. Allgemeine Eigenschaften von Sulfoximinen

Sulfoximine sind isoelektronisch mit Sulfonen. Die Einführung des Stickstoffatoms erzeugt jedoch ein Asymmetriezentrum am tetraedrischen Schwefelatom, wenn die beiden Kohlenstoffsubstituenten nicht identisch sind. Im Allgemeinen sind Sulfoximine von ihrer Konstitution und Konfiguration her stabile Verbindungen, die im Labor gut handhabbar sind.<sup>[1]</sup> Im Unterschied zu Sulfonen bieten Sulfoximine das leicht basische Stickstoffatom als zusätzlichen Ansatzpunkt zur Substitution (Abbildung 2). N-unsub-

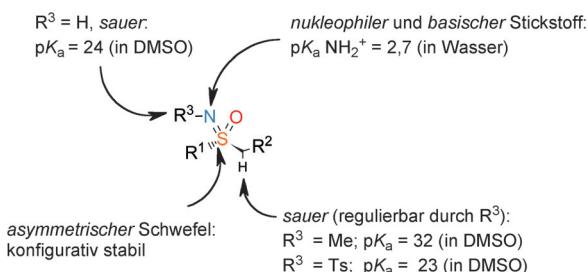


Abbildung 2. Eigenschaften der Sulfoximine, die für deren ungewöhnliche chemische Vielseitigkeit verantwortlich sind.<sup>[1b,18]</sup>

stituierte Sulfoximine ( $R^3 = H$ , „freie Sulfoximine“) können *in vivo* phosphoryliert werden, wie dies beispielsweise an MSO (2) gezeigt wurde. Das Stickstoffatom ist auch basisch genug, um Metallionen zu koordinieren<sup>[16]</sup> oder aber Salze mit Mineralsäuren zu bilden. Die Eigenschaften des Substituenten am Stickstoffatom haben einen ausgeprägten Einfluss auf die Säure/Base-Eigenschaften der Verbindung.<sup>[1,17]</sup> Die schwefelgebundenen Heteroatome der Sulfoximine sind Akzeptoren von Wasserstoffbrücken. Freie Sulfoximine haben eine duale Funktion als H-Donor (über die NH-Gruppe) und als H-Akzeptor. NMR-spektroskopische Untersuchungen lassen darauf schließen, dass der elektronenziehende Effekt der Sulfoximingruppe etwas stärker ist als jener der Sulfongruppe. Ferner besteht ein ausgeprägter Unterschied zwischen Sulfoximinen und den entsprechenden Sulfonen darin, dass einfache, niedermolekulare Sulfoximine in protischen Lösungsmitteln wie Wasser und Alkoholen oft besser löslich sind. Dies ist wahrscheinlich auf eine besondere Solvatation der Sulfoximingruppe zurückzuführen.<sup>[17b]</sup> Diese einzigartige Kombination von Eigenschaften macht die kleine, hydrophile Sulfoximingruppe als Strukturelement sehr interessant für die medizinische Chemie.

### 4. Sulfoximine als Pharmakophore: Pionierarbeiten

Um 1970 waren Sulfoximine noch eine chemische Kuriosität und wurden nicht als Strukturelement zum Wirkstoffdesign in Betracht gezogen. Die chemische Stabilität und das leicht austauschbare Iminproton erregten aber bei der Firma Gödecke das Interesse von Satzinger und Stoss, die zu den Pionieren der Verwendung der Sulfoximingruppe in der Wirkstoff-Findung wurden.<sup>[19]</sup> Auf der Suche nach einer neuen Leitstruktur für antiasthmatische Wirkstoffe mit geringeren Nebenwirkungen und einem breiteren Wirkspektrum als bei klassischen Anticholinergika wie Atropin (6) oder Oxyphenoniumbromid (7; Abbildung 3) führte das

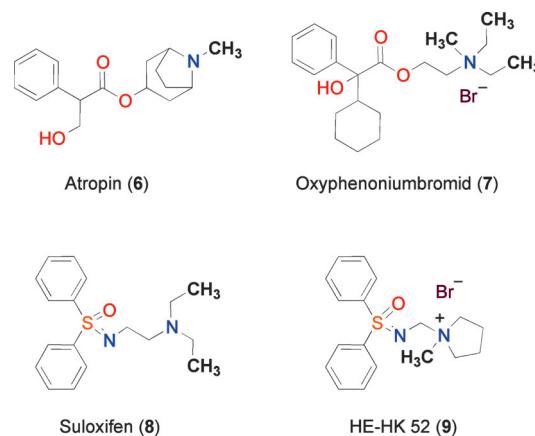
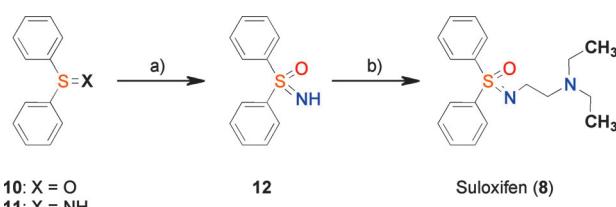


Abbildung 3. Strukturen der klassischen Anticholinergika Atropin (6) und Oxyphenoniumbromid (7) im Vergleich zu jenen von Sulfoxifen (8) und HE-HK 52 (9).

Team bei Gödecke (*S,S*)-Diphenylsulfoximin (12) als neues Pharmakophor ein.<sup>[20]</sup> Die Leitstrukturoptimierung in dieser neuen Klasse führte schließlich zu der Identifizierung von Sulfoxifen (8), das für die klinische Entwicklung als polyvalentes Spasmolytikum und Antiasthmatikum mit sowohl oraler als auch parenteraler Wirksamkeit ausgewählt wurde. Trotz augenscheinlich überzeugender klinischer Studien wurde die klinische Entwicklung jedoch beendet.<sup>[19]</sup>

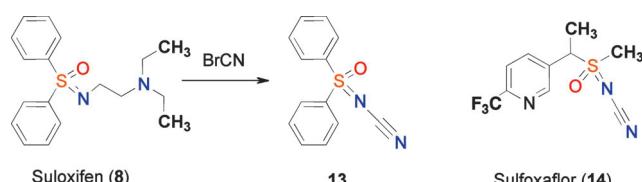
Starke spasmolytische Aktivität wurde auch für eine verwandte Reihe N-aminomethylierter (*S,S*)-Diphenylsulfoximin-Derivate dokumentiert, die von Haake et al. unabhängig synthetisiert und von Heumann Pharma untersucht wurden. HE-HK 52 (9) wurde als ein potentes Spasmolytikum identifiziert.<sup>[21]</sup>

Bemerkenswert ist, dass die Wissenschaftler bei Gödecke von Sicherheitsproblemen bei der Synthese des benötigten (*S,S*)-Diphenylsulfoximins (12) berichteten, bei der als Reagens *in situ* gebildete Stickstoffwasserstoffsäure verwendet wurde:<sup>[22]</sup> Die Reaktion von Diphenylsulfoxid (10) mit Natriumazid in Polyphosphorsäure (PPA) bei 80 °C im Multigramm-Maßstab führte in einem Fall zu einer Explosion.<sup>[20]</sup> Aus diesem Grund wurde wahrscheinlich eine alternative Synthese von (*S,S*)-Diphenylsulfoximin (12) entwickelt, die auf der Oxidation von (*S,S*)-Diphenylsulfimid (11) beruhte (Schema 2) und im technischen Maßstab als sicher galt.<sup>[23]</sup>



**Schema 2.** Synthese von Sulfoxifen (8). Reagentien und Bedingungen: a) 10,  $\text{NaN}_3$ , PPA,  $80^\circ\text{C}$ ; alternativ: 11,  $\text{KMnO}_4$ , Pyridin, RT; b) 2-Chlor- $N,N$ -diethylethanamin,  $\text{NaH}$ , Toluol, Rückfluss.

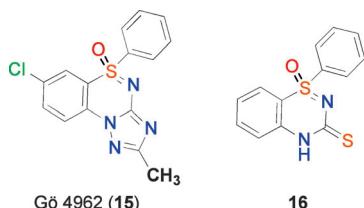
In weiteren Studien mit Sulfoxifen (8) konnte das erste *N*-Cyan sulfoximin **13** isoliert werden (Schema 3).<sup>[24]</sup> Fast 40 Jahre später wurde dieses Strukturelement zum Bestandteil des ersten handelsüblichen Sulfoximin-Insektizids Sulfoxaflor (14).<sup>[25]</sup>



**Schema 3.** Synthese von *N*-Cyan sulfoximin 13 und Struktur des handelsüblichen Insektizids Sulfoxaflor (14).

## 5. Benzodiazepinrezeptor-Agonisten und Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

In den 1970er Jahren waren Sulfoximine als Pharmakophore in der Wirkstoff-Findung immer noch unterrepräsentiert. Ermutigt durch die vielversprechenden Ergebnisse mit Sulfoxifen (8), machten sich Wissenschaftler bei der Firma Gödecke jedoch daran, Syntheserouten für neue heterocyclische Sulfoximine zu untersuchen.<sup>[26]</sup> Bei diesen Versuchen konnte Gö 4962 (15; Abbildung 4) als partieller Benzodiazepinrezeptor-Agonist mit hervorragender anxiolytischer und antikonvulsiver Aktivität identifiziert werden.<sup>[19,27]</sup> Außerdem stellte sich heraus, dass das heterocyclische Sulfoximin **16** ein potenzieller Reverse-Transkriptase-Inhibitor mit hervorragendem Lymphozytenschutz gegen HIV ist.<sup>[19,28]</sup>

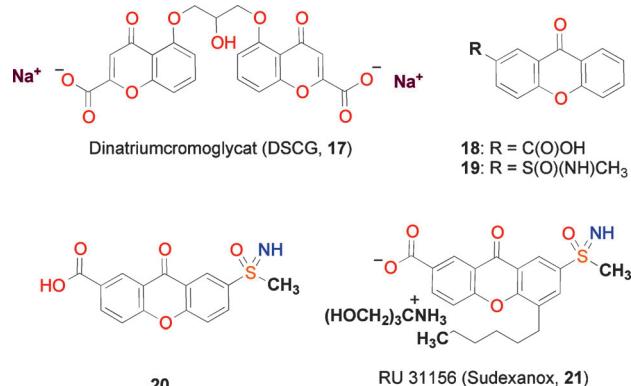


**Abbildung 4.** Bei Gödecke synthetisierte heterocyclische Sulfoximine. diazepinrezeptor-Agonist mit hervorragender anxiolytischer und antikonvulsiver Aktivität identifiziert werden.<sup>[19,27]</sup> Außerdem stellte sich heraus, dass das heterocyclische Sulfoximin **16** ein potenzieller Reverse-Transkriptase-Inhibitor mit hervorragendem Lymphozytenschutz gegen HIV ist.<sup>[19,28]</sup>

## 6. Orale, prophylaktische Antiasthmatika

Im Rahmen eines Programms zur Identifizierung neuer Serien therapeutisch aktiver Verbindungen begannen Taylor

et al. bei Roussel Laboratories, die Fähigkeit der Sulfoximingruppe zu untersuchen, die Eigenschaften von Grundstrukturen mit etablierter Aktivität zu modifizieren.<sup>[29]</sup> Dinatriumcromoglycat (DSCG, **17**; Abbildung 5) verhindert die



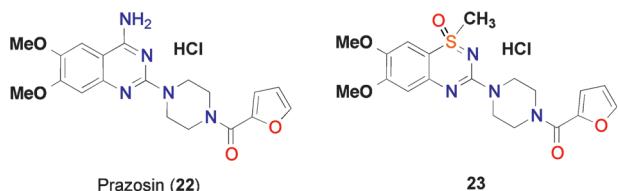
**Abbildung 5.** Verbindungen, die als orale, prophylaktische Antiasthmatika untersucht wurden.

Freisetzung inflammatorischer Substanzen wie Histamin aus Mastzellen. DSCG (**17**) wirkt hautsächlich als Prophylaxe für allergie- und belastungsinduziertes Asthma; es ist jedoch oral nicht aktiv. Xanthon-2-carbonsäure (**18**), bei der eine DSCG-ähnliche Aktivität bei oraler Gabe nachgewiesen werden konnte, wurde als Leitstruktur gewählt, mit dem Ziel, ein orales, prophylaktisches Antiasthmatikum zu entwickeln. Die Sulfoximingruppe wurde als Bioisoster für die Carbonsäuregruppe in **18** vorgesehen, jedoch zeigte das entsprechende Analogon **19** in Tierstudien keine Aktivität. Dennoch untersuchte die Forschergruppe weiterhin die Sulfoximingruppe als Strukturelement zur Steigerung der Aktivität innerhalb der Serie. Es wurde Sulfoximin **20** synthetisiert, das sich nach intravenöser Verabreichung an Tiere als 30- bis 40-mal potenter als **17** erwies. Im Unterschied zu **17** zeigte **20** auch orale Aktivität. Darüber hinaus bewirkte die Einführung eines Hexylsubstituenten in der C-5-Position eine sechsfache Zunahme der Aktivität nach intravenöser Gabe und eine zehnfache Zunahme nach peroraler Anwendung bei Tieren. Schließlich wurde RU 31156 (Sudexanox, **21**) für klinische Studien ausgewählt.<sup>[30]</sup>

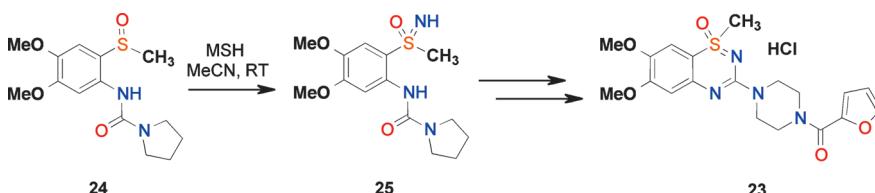
## 7. Blocker für $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren

Dillard et al. untersuchten die Sulfoximingruppe ebenfalls als potenzielles Bioisoster, um die Eigenschaften einer Grundstruktur mit etablierter Aktivität, des  $\alpha$ -adrenergen Rezeptorblockers Prazosin (**22**; Abbildung 6) zu modifizieren.<sup>[31]</sup> Es wurde eine Reihe heterocyclischer Sulfoximine entworfen, bei der die heterocyclische Amidinfunktion von Prazosin (**22**) durch eine (*S*)-Methylsulfoximingruppe ersetzt wurde.

Im Schlüsselschritt der Synthese wurde Sulfoxid **24** unter neutralen und milden Bedingungen mit *O*-(Mesitylensulfonyl)hydroxylamin (MSH)<sup>[32]</sup> in Sulfoximin **25** überführt (Schema 4). Wie Stickstoffwasserstoffssäure ist MSH dabei



**Abbildung 6.** Prazosin (22) und das heterocyclische Sulfoximinanalogon 23.

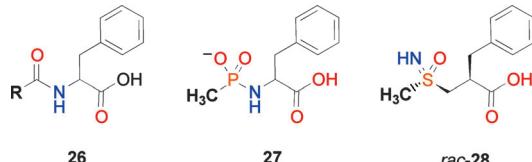


**Schema 4.** Synthese des heterocyclischen Sulfoximinanalogons **23** von Prazosin (**22**).

jedoch mit äußerster Vorsicht zu behandeln, da es explosionsartig zerfallen kann.<sup>[31,33]</sup> Die Evaluierung der blutdrucksenkenden Wirkung von Prazosin (**22**) und seinem Analogon **23** in zwei Tiermodellen lieferte bessere Ergebnisse für **23**, was darauf schließen lässt, dass die heterocyclische Amidingruppe von Prazosin (**22**) durch eine Sulfoximingruppe ersetzt werden kann.

## 8. Übergangszustandsanalogon-Inhibitoren von Carboxypeptidase A

Die Metalloprotease Carboxypeptidase A wurde als Prototyp verwendet, um die mechanistische Theorie zu veranschaulichen, laut der stabile Substratanaloga, die energiereichen Zwischenprodukten im Verlauf einer enzymatischen Reaktion ähneln, als potente Inhibitoren fungieren müssten.



**Abbildung 7.** Übergangszustandsanalogon-Inhibitoren von Carboxypeptidase A

Beispielsweise wurde Phosphonamidat **27** (Abbildung 7) eingesetzt, um diese Theorie der Mimikry von Übergangszuständen zu veranschaulichen: Phosphonamidat **27** enthält eine Phosphonylgruppe, die die Stelle der enzymatisch zu spaltenden Carboxamidgruppe des Modellsubstrats **26** besetzt. Die tetraedrische Phosphonylgruppe passt hervorragend in das aktive Zentrum, während eine Anionenkoordination den Elektronenmangel des Zinkions der Carboxypeptidase A ausgleicht (**27**:  $K_i = 0,12 \mu\text{M}$ <sup>[34]</sup>). Da die tetraedrische Sulfoximingruppe bekanntermaßen stabil ist und über ihr Stickstoffatom (nicht jedoch das Sauerstoffatom)

eine Koordination von Metallionen ermöglicht, entwarfen Mock und Tsay das Sulfoximin-Übergangszustandsanalogon **28**.<sup>[35]</sup> In späteren Studien wurde gezeigt, dass *rac*-**28** (*R,R/S,S*) ein kompetitiver Inhibitor von Carboxypeptidase A ist ( $K_i = 2.7 \mu\text{M}$ ).<sup>[16]</sup>

## 9. Übergangszustandsanalogon-Inhibitoren von L-Asparagin-Synthetase

Das Enzym L-Asparaginase (ASNase), das die Hydrolyse von L-Asparagin katalysiert, ist Bestandteil der meisten Therapieprotokolle zur Behandlung akuter Lymphoblastenleukämie (ALL). L-Asparagin-Synthetase (ASNS) hingegen katalysiert die Bildung von L-Asparagin aus L-Aspartat und Ammoniak. Die Frage, ob die Hochregulierung der ASNS-Expression eine direkte Ursache von ASNase-Resistenz bei Patienten ist, blieb unbeantwortet, teilweise aufgrund fehlender potenter und selektiver ASNS-Inhibitoren, die die intrazelluläre Asparagin-Biosynthese unterbinden. Auf Grundlage des vorgeschlagenen Mechanismus der ASNS-katalysierten Reaktion entwarfen Hiratake et al. das Übergangszustandsanalogon **29** (Abbildung 8), wobei die durch Ammoniak anzu-

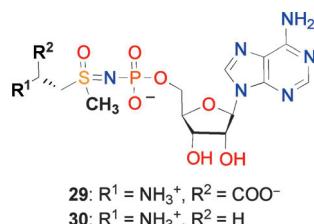


Abbildung 8. Übergangszustandsanalogon-Inhibitoren von ASNS.

greifende Carbonylgruppe durch ein tetraedrisches Sulfoximin-Schwelgelatom ersetzt wird.<sup>[36]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass Sulfoximin **29** humane ASNS potent im Bereich nanomolarer Konzentrationen inhibiert. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Behandlung der ASNase-resistenten Leukämiezell-Linie MOLT-4R mit Sulfoximin **29** eine zytostatische Wirkung hat.<sup>[37]</sup> Die antiproliferative Wirkung des ASNS-Inhibitors **29** wurde jedoch lediglich bei sehr hohen Konzentrationen von 100–1000 µM gezeigt. Die Erfordernis hoher Konzentrationen von **29** zur Hemmung der Zellproliferation wurde mit ionisierbaren Gruppen am Molekül erklärt, die die Zellpermeabilität vermindern. Bei einer Erweiterung des Konzepts hatte Sulfoximin **30**, das bei zellulärem pH-Wert keine Nettoladung trägt, tatsächlich verbesserte ASNS-inhibitorische Eigenschaften. Auch zeigte sich, dass Sulfoximin **30** bei 10-fach niedrigerer Konzentration die Proliferation von MOLT-4R-Zellen hemmt.<sup>[38]</sup>

## 10. *Calcitriol analogs*

Auf der Suche nach potenteren, selektiven und niedrig-kalzämischen Inhibitoren von CYP24-Hydroxylase untersuchten Posner et al. Sulfoximinanaloga von Calcitriol (**31**; Abbildung 9).<sup>[38]</sup> Calcitriol spielt eine wichtige Rolle bei an-

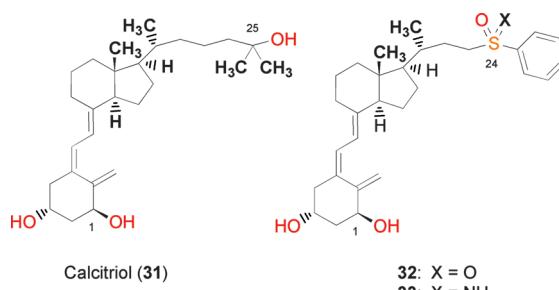


Abbildung 9. Sulfon- und Sulfoximinanaloge von Calcitriol (31).

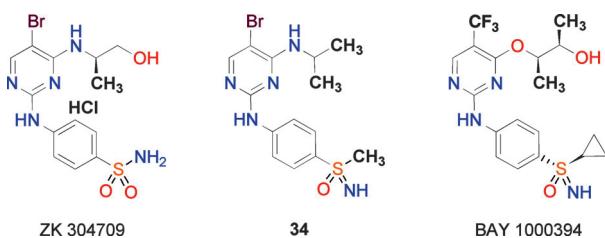
tiproliferativen und wachstumsregulierenden Effekten auf normale und neoplastische Zellen. Die biologischen Wirkungen von **31** und seinen synthetischen Analoga werden durch den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR) vermittelt. VDR-Liganden haben das Potenzial für eine breite klinische Anwendung, jedoch kommt es vielfach zu Hyperkalzämie als limitierender Nebenwirkung. Man erwartet, dass die Hemmung des Abbaus von **31** und seinen Analoga durch das humane Cytochrom CYP24 die biologische Lebensdauer der Verbindungen verlängert. Dadurch wäre eine wirksame humane Chemotherapie mit geringeren Dosen möglich. In einer Reihe von 24-Sulfon-Calcitriolanaloga wurde **32** als sehr potenter ( $IC_{50} = 28 \text{ nm}$ ), selektiver und niedrigkalzämischer Inhibitor von CYP24 identifiziert.<sup>[39]</sup> Der Ansatz wurde auf eine Reihe freier Sulfoximinanaloga ausgeweitet, die ebenfalls vielversprechende Eigenschaften aufwiesen.<sup>[38]</sup> Die stereochemische Konfiguration am Schwefelatom stellte sich als wichtig heraus, wobei die (24S)-Diastereomere höhere CYP24-inhibitorische Eigenschaften als die 24R-Epimere aufweisen. Das (24S)-Sulfoximin **33** zeigte potente ( $IC_{50} = 7.4 \text{ nm}$ ) und selektive CYP24-inhibitorische Eigenschaften und ist ungefähr 40-mal potenter als der häufig verwendete CYP24-Inhibitor Ketoconazol ( $IC_{50} = 312 \text{ nm}$ ). Um die Toxizität und Sicherheit an Tieren zu evaluieren, wurde **33** Ratten oral eine Woche lang täglich in 20-mal höherer Dosis als **31** verabreicht. Das (24S)-Sulfoximin **33** zeigte dabei eine geringe kalzämische Aktivität.

## 11. CDK-Inhibitoren

Bei der Bayer Pharma AG (vormals Schering AG) wurde die Sulfoximingruppe erstmals im Rahmen des pan-CDK-Inhibitor-Projekts als Pharmakophor verwendet. Seit ihrer Entdeckung gelten Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs) als vielversprechende Targets für eine neue Generation von Krebsmedikamenten. Mit einer Reihe von niedermolekularen CDK-Inhibitoren wurden bereits klinische Studien

durchgefürt. Keine dieser Verbindungen hat es bisher jedoch auf den Markt geschafft.

In einer Phase-I-Dosisescalationsstudie an Patienten zeigte der potente pan-CDK-Inhibitor ZK 304709<sup>[40]</sup> (Abbildung 10) eine begrenzte Resorption bei hohen oralen Dosen.



**Abbildung 10.** Klinische pan-CDK-Inhibitoren ZK 304709 und BAY 1000394.

die von einer hohen Inter-Patienten-Variabilität der Exposition begleitet wurde. Die Studie wurde daraufhin vor Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) abgebrochen. Dieses Ergebnis wurde auf die recht begrenzte Löslichkeit der Verbindung zurückgeführt (thermodynamische Löslichkeit in Wasser:  $8 \text{ mg L}^{-1}$  bei pH 7.4). Eine weitere Ursache der beobachteten Variabilität wurde in der durch die Sulfonamidgruppe vermittelten Off-Target-Aktivität von ZK 304709 gegenüber Carboanhydrasen (CA) gesehen. Diese führt zu einer Akkumulation der Verbindung in den Erythrozyten.<sup>[41]</sup> Im Follow-up-Projekt standen daher die folgenden Optimierungsparameter im Vordergrund: Zunächst sollte die begrenzte Resorption bei hoher Dosis adressiert werden. Dies sollte sowohl durch eine Reduktion der therapeutischen Dosis über eine signifikante Verbesserung der Antitumorpotenz als auch durch eine höhere Wasserlöslichkeit erreicht werden. Des Weiteren sollte die Follow-up-Verbindung keine CA-inhibitorischen Eigenschaften aufweisen. Eine Idee zur Beseitigung der unerwünschten CA-Affinität bei gleichzeitiger Erhaltung der inhibitorischen Aktivität gegenüber CDK bestand darin, das Sulfonamid durch eine Sulfoximingruppe zu ersetzen. Dieser Vorschlag stieß anfangs auf große Skepsis, doch die Sulfoximin-Modellverbindung **34** zeigte signifikante CDK-inhibitorische Eigenschaften und eine moderate antiproliferative Aktivität.<sup>[42]</sup> Darüber hinaus wies die Verbindung keine CA-inhibitorischen Eigenschaften auf. Eine umfangreiche Leitstrukturoptimierung in dieser neuen Klasse von Sulfoximin-CDK-Inhibitoren führte schließlich zur Identifizierung von BAY 1000394 (Abbildung 10).<sup>[43]</sup> Bei dieser Verbindung handelt es sich um einen nanomolaren pan-CDK-Inhibitor mit sehr potenter antiproliferativer Aktivität, der jedoch keine Off-Target-Aktivität an CA zeigt. BAY 1000394 weist, anders als viele weitere ATP-kompetitive Kinaseinhibitoren, eine vergleichsweise hohe thermodynamische Löslichkeit in Wasser auf ( $182 \text{ mg L}^{-1}$ , 22-mal mehr als ZK 304709) und ist im Allgemeinen hydrolysestabil. Darüber hinaus zeigt BAY 1000394 eine starke Antitumorwirkung mit niedriger therapeutischer Dosis (50-mal niedriger als die von ZK 304709) in humanen Tumormodellen, die auf Nacktmäuse xenotransplantiert worden sind. BAY 1000394 wurde

als Entwicklungskandidat ausgewählt und ist derzeit Gegenstand einer klinischen Phase-I-Studie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (Studiennummer bei clinicaltrials.gov: NCT01188252).<sup>[3]</sup>

BAY 1000394 ist seit langer Zeit das erste Sulfoximin in der klinischen Entwicklung. Bemerkenswert ist auch, dass die Einführung neuer und sicherer Methoden zur Synthese von Sulfoximinen<sup>[2]</sup> ein wichtiger Faktor für die Entscheidung war, ein Sulfoximin als Entwicklungsverbindung auszuwählen, da eine Synthese von BAY 1000394 im Großmaßstab<sup>[44]</sup> unter Verwendung potenziell explosiver Reagenzien wie Stickstoffwasserstoffsäure oder MSH nicht möglich wäre. Der Erfolg von BAY 1000394 löste die Erforschung der Sulfoximingruppe als Pharmakophor im Rahmen verschiedener medizinalchemischer Ansätze für unterschiedliche Indikationen bei der Bayer Pharma AG aus.<sup>[45]</sup>

## 12. HIV-1-Proteaseinhibitoren

Vince et al. evaluierter die Sulfoximingruppe mit einem Erfolg als Bioisoster für sekundäre Alkohole in den Strukturen von Inhibitoren der HIV-1-Protease, die eines der primären Targets für die Entwicklung antiviraler Medikamente war. Neun kommerziell erhältliche Proteaseinhibitoren enthalten eine freie Hydroxygruppe, die als Übergangszustandsanalogon für die tetraedrisch hybridisierte Amidgruppe während der katalytischen Spaltung fungiert. Aufgrund ihrer tetraedrischen Struktur und ihrer potenziellen Funktion als H-Donor/H-Akzeptor wurde die Sulfoximingruppe als Übergangszustandsanalogon für HIV-1-Proteaseinhibitoren evaluiert, wobei zunächst L700,417 (35; Merck) als Leitstruktur fungierte (Abbildung 11).<sup>[46]</sup> Darüber hinaus ist die

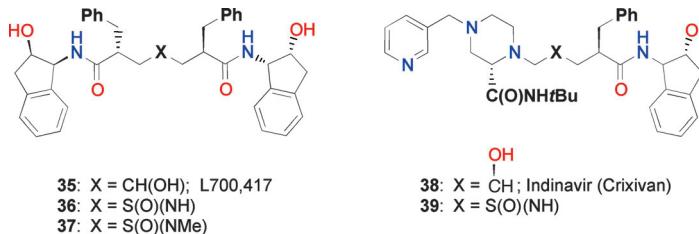


Abbildung 11. Sulfoximinanaloga von L700,417 (35) und Indinavir (38).

Acidität der NH-Gruppe eines freien Sulfoximins ( $pK_a = 24$  in DMSO) vergleichbar mit der eines sekundären Alkohols<sup>[18]</sup> ( $iPrOH$ ;  $pK_a = 30$  in DMSO). Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass das freie Sulfoximin ein neues Strukturelement ist, das bei HIV-1-Proteaseinhibitoren potenziell als Übergangszustandsanalogon fungiert. In einem In-vitro-Assay zur HIV-1-Protease-Hemmung zeigte sich, dass Analogon 36 nur viermal weniger potent als die Leitstruktur 35 war (36:  $IC_{50} = 2.5$  nM; 35:  $IC_{50} = 0.6$  nM). Des Weiteren wurde in einem zellbasierten Assay bei dem freien Sulfoximin 36 auch eine signifikante antivirale Aktivität beobachtet ( $IC_{50} = 408$  nM). Die Einführung eines N-Methyl-Substituenten an der Sulfoximingruppe bewirkte eine signifikant verminderte enzymatische und antivirale Aktivität (37:  $IC_{50} = 460$  nM bzw.

$> 10$   $\mu$ M).<sup>[47]</sup> Bei einer Erweiterung des Konzepts führte jedoch die Einführung einer Sulfoximingruppe in den kommerziellen HIV-1-Proteaseinhibitor Indinavir (Crixivan, 38; Merck) überraschenderweise zu einer schwachen In-vitro-Aktivität gegen HIV-1-Protease (38:  $IC_{50} = 0.4$  nM; 39:  $IC_{50} = 100$   $\mu$ M).<sup>[48]</sup>

## 13. Inhibitoren der prolinreichen Tyrosinkinase 2 (PYK2)

Forscher bei Pfizer evaluierter die Sulfoximingruppe im Kontext von Inhibitoren der prolinreichen Tyrosinkinase 2 (PYK2) zur Behandlung von Osteoporose.<sup>[49]</sup> Der potente und selektive PYK2-Inhibitor 40 (Abbildung 12) zeigte in

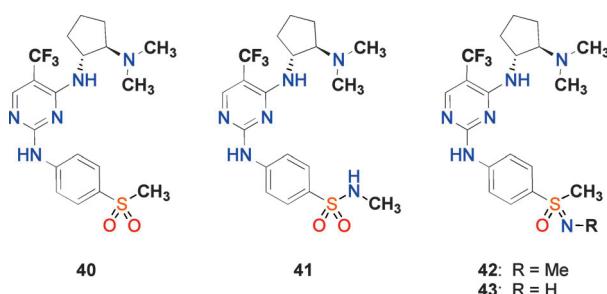


Abbildung 12. PYK2-Inhibitoren.

humanen Lebermikrosomen (HLM) eine hohe Stabilität. Des Weiteren wurde für Sulfon 40 ein negatives Ergebnis in einem Hochdurchsatz-Assay zur Bildung reaktiver Metaboliten erhalten. Dieser Assay (RMA) bewertet die Möglichkeit einer Bioaktivierung von Wirkstoffkandidaten, die zu toxikologischen Konsequenzen führen kann. Angesichts der signifikanten Aktivität von Sulfon 40 im Dofetilid-Bindungsassay, einem wirksamen Screening-Instrument zur Beurteilung von hERG-Blockade und Proarrhythmie, kam es jedoch zu Sicherheitsbedenken. Um eine geeignete strukturelle Alternative für die Sulfongruppe mit verminderter hERG-Aktivität zu finden, untersuchte die Pfizer-Gruppe zunächst Sulfonamidderivate. N-Methylsulfonamid 41 zeigte ähnliche PYK2-inhibitatorische Eigenschaften, war in HLM jedoch weniger stabil als Sulfon 40 und zeigte im Dofetilid-Bindungsassay keine Verbesserung. Als Nächstes wurde eine Serie von Sulfoximinanaloga synthetisiert, die eine vergleichbare PYK2-Enzymaktivität aufwiesen. Mit Ausnahme des freien Sulfoximins 43 wiesen alle Sulfoximinanaloga eine gute PYK2-Zellaktivität und moderate Stabilität in HLM auf. Das (S)-Sulfoximin-Diastereomer von N-Methylsulfoximin 42 erwies sich im PYK2-Zellassay als etwas aktiver als sein Epimer und lieferte im RMA ebenfalls ein negatives Ergebnis. Überraschenderweise wiesen die Sulfoximinanaloga eine signifikant verringerte Aktivität im Dofetilid-Bindungsassay gegenüber jener der entsprechenden Sulfon- oder Sulfonamidderivate auf. Sulfoximin (S)-42 zeigte auch in einem hERG-K<sup>+</sup>-Kanal-Patch-Clamp-Assay eine 4.3-fache Verbesserung. Darüber hinaus wurde eine gute orale Exposition für (S)-42 an der Ratte bestimmt.

## 14. COX-2-Inhibitoren

Die Bolm-Gruppe, die wohl wichtigste Quelle neuer und sicherer Methoden zur Synthese von Sulfoximinen in den letzten Jahren,<sup>[2]</sup> hat ebenfalls bioaktive Sulfoximine evaluiert. Herkömmliche, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) inhibieren beide Isoformen des Enzyms Cyclooxygenase, COX-1 und COX-2, das eine wichtige Rolle bei Entzündungen spielt. Umfangreiche Studien führten zu der Schlussfolgerung, dass selektive COX-2-Inhibitoren (COXIBs) potente entzündungshemmende Wirkstoffe sein könnten, denen die Toxizitäten und negativen Auswirkungen der COX-1-Hemmung (z.B. gastrointestinale Ulzeration, Perforation und Blutung) fehlen. Es zeigte sich jedoch, dass die Langzeitanwendung von COXIBs signifikante kardiovaskuläre Nebenwirkungen zur Folge haben kann. Dies führte schließlich zum Rückzug von Verbindungen wie Rofecoxib (Vioxx, **44**) (Abbildung 13). Andererseits bewirkt die

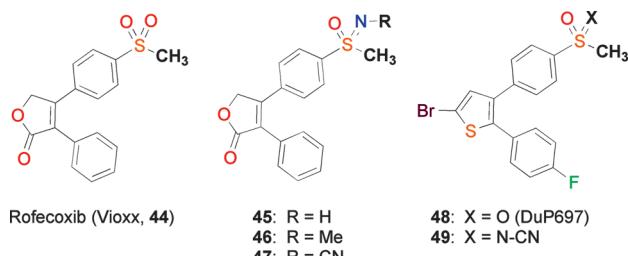


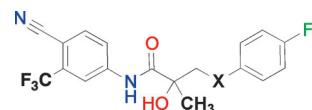
Abbildung 13. Strukturen von Rofecoxib (**44**), DuP697 (**48**) und Analoga.

Langzeitanwendung von COXIBs laut jüngsten Erkenntnissen eine Abnahme der Sterblichkeitsrate bei mehreren Krebsarten, was das Interesse an selektiven COX-2-Inhibitoren wiederbelebte. Die Verbesserung des hERG-Profiles durch den strukturellen Wechsel vom Sulfon **40** zum N-substituierten Sulfoximin **42** in der PYK2-Inhibitorserie (Abbildung 12) regte die Bolm-Gruppe zur Erforschung von Sulfoximinanaloga des selektiven COX-2-Inhibitors Rofecoxib (**44**) an.<sup>[50]</sup> Bei den Sulfoximinen **45** und **46** wurde dabei eine moderate COX-inhibitorische Aktivität festgestellt, auch wenn diese geringer als bei Rofecoxib (**44**) ausfällt (Abbildung 13). *N*-Methylsulfoximin **46** wies unselektive COX-1- und COX-2-inhibitorische Aktivität auf, während das freie Sulfoximin **45** eine gewisse COX-2-Selektivität zeigte. Ganzzell-Patch-Clamp-Untersuchungen ergaben für Analoga **45** eine moderat reduzierte hERG-Aktivität gegenüber der von Rofecoxib (**44**). Angeregt durch die Entdeckung des *N*-Cyansulfoximins Sulfoxaflor (**14**) als neuen Wirkstoffs für den Pflanzenschutz wurde ebenfalls die Bioaktivität des *N*-Cyansulfoximins **47** untersucht, wobei sich signifikante, selektive, COX-2-inhibitorische Eigenschaften herausstellten.<sup>[51]</sup> Dies löste die Synthese einer Reihe von *N*-Cyansulfoximinanaloga anderer bekannter Sulfon-COX-2-Inhibitoren aus. Die Enantiomere von *N*-Cyansulfoximin **49**, einem Analogen von DuP697 (**48**; DuPont Merck), wiesen auffällige Unterschiede auf: Ein Enantiomer von **49** stellte sich als potenter und selektiver COX-2-Inhibitor heraus, während das

andere Enantiomer eine relativ schwache COX-1- und COX-2-Inhibition zeigte. Darüber hinaus wurde das potenterere Enantiomer von **49** am Zellpanel des US National Cancer Institute (NCI) getestet und zeigte eine gute antiproliferative Aktivität gegen verschiedene Krebszell-Linien.<sup>[52]</sup>

## 15. Analoga des Antiandrogens Bicalutamid

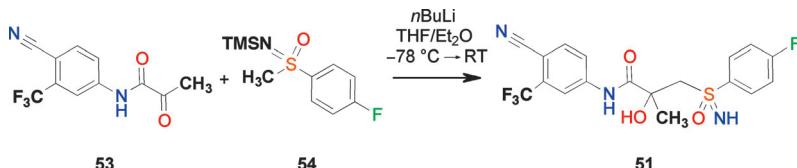
Hormonabhängiger Prostatakrebs wird mit GnRH-Liganden und nichtsteroidalen Antiandrogenen wie Bicalutamid (Casodex, **50**; Abbildung 14) behandelt, um eine voll-



**50:** X = SO<sub>2</sub> (Bicalutamid)  
**51:** X = S(O)(NH)  
**52:** X = S(O)(NCN)

Abbildung 14. Strukturen des Antiandrogens Bicalutamid (**50**) und von Sulfoximinanaloga.

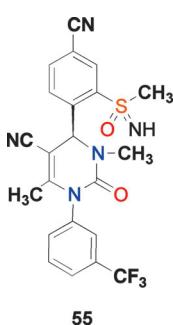
ständige Androgenblockade und Prävention androgen-abhängigen Zellwachstums zu bewirken. Eine Langzeitbehandlung mit Antiandrogenen ist in der Regel 18–24 Monate lang erfolgreich. Danach stellen sich Resistzenzen ein, für die – zusätzlich zu anderen Mechanismen – Mutationen mehrerer Schlüsselpositionen in der Ligandenbindungsdomäne des Androgenrezeptors (AR) verantwortlich sein sollen. Dementsprechend können antiandrogenresistente Mutanten in Gegenwart von Antiandrogenen einen schwankenden Agonismus und verminderten Antagonismus aufweisen. Kürzlich untersuchten Duke et al. eine Reihe von Analoga von Bicalutamid (**50**) und fanden heraus, dass die beobachteten Unterschiede im Agonismus und Antagonismus anscheinend von der Größe und Ausrichtung der Linkergruppe X kontrolliert werden (Abbildung 14).<sup>[53]</sup> Im Rahmen eines opportunistischen Ansatzes wurden bei der Bayer Pharma AG die Auswirkungen des strukturellen Wechsels von einer Sulfon- zu einer Sulfoximingruppe auf die AR-Aktivitäten untersucht. Durch die Umsetzung des Ketons **53** mit dem *N*-Trimethylsilyl-geschützten Sulfoximin **54** unter basischen Bedingungen war das freie Sulfoximin **51** als Gemisch aus vier Stereoisomeren leicht zugänglich (Schema 5).<sup>[54]</sup> Die chromatographische Reinigung ergab die entsprechenden Racemate **51a** und **51b** (Konfigurationen nicht bestimmt). Die freien Sulfoximinracemate **51a** und **51b** und auch das *N*-Cyansulfoximin **52** (als Gemisch aus vier Stereoisomeren) zeigten eine deutlich geringere AR-antagonistische Aktivität in einem Zellassay<sup>[55]</sup> ( $IC_{50} > 10 \mu\text{M}$ , 3.1 bzw. 7.5  $\mu\text{M}$ ) als Bicalutamid (**50**:  $IC_{50} = 0.2 \mu\text{M}$ ).<sup>[56]</sup> Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Sulfoximingruppe als Bioisoster für die Sulfongruppe von Bicalutamid ungeeignet ist.



**Schema 5.** Synthese des Sulfoximinanalogons **51** von Bicalutamid (**50**). TMS=Trimethylsilyl.

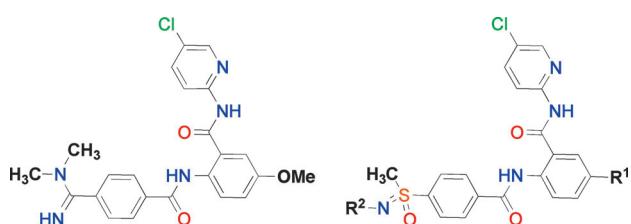
### 16. Inhibitoren der humanen Neutrophilenelastase

Bei der Bayer Pharma AG wurde eine Serie von Sulfoximidoyl-substituierten 1,4-Diaryldihydropyrimidin-2-on-Derivaten als selektive Inhibitoren der humanen Neutrophilenelastase (HNE) zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen der Lunge und des kardiovaskulären Systems identifiziert. **55** (Abbildung 15) beispielsweise wies für die HNE-Hemmung in vitro einen niedrigen  $IC_{50}$ -Wert von  $<0.3$  nm auf.<sup>[57]</sup>



**Abbildung 15.** Sulfoximin-Inhibitor von HNE.

Verbindungen, die eine stark basische Amidingruppe enthalten, sind häufig durch eine schlechte orale Bioverfügbarkeit gekennzeichnet. Pandya et al. untersuchten kürzlich den Austausch der stark basischen Amidingruppe des Faktor-Xa-(FXa)-Inhibitors Betrixaban (**56**; Abbildung 16), der derzeit als orales Antikoagulans in Phase-II-Studien untersucht wird, gegen eine weniger basische Sulfoximingruppe.<sup>[58]</sup> Die freien Sulfoximinanaloge **57** und **58** zeigten dabei in vitro eine moderate inhibitorische Aktivität gegen humanen FXa (**57**: 42 %, **58**: 76 % Inhibition bei  $0.1 \mu\text{M}$ ). Die weitere Leitstrukturoptimierung führte zur Identifizierung des N-substituierten Sulfoximins **59**, das in vitro eine starke inhibitorische Aktivität gegen humanen FXa ( $IC_{50}=2.1$  nm) sowie antikoagulatorische Aktivität sowohl in humanem Plasma als auch in Rattenplasma aufwies. Außerdem zeigte Sulfoximin **59** ex vivo eine potente antikoagulatorische Aktivität in Rattenplasma. Die Evaluierung der Pharmakokinetik in der Ratte ergab jedoch, dass die Aktivität überwiegend auf die Bildung des aktiven Metaboliten **60**



**Abbildung 16.** Sulfoximinanaloge von Betrixaban (**56**).

nach oraler Verabreichung zurückzuführen ist. Die antithrombotische Wirksamkeit in vivo wurde anhand arterieller und venöser Thrombosemodelle an Ratten beurteilt. Es zeigte sich eine dosisabhängige Verminderung des Thrombusgewichts bei Verwendung von Sulfoximin **59**.

### 18. Zusammenfassung und Ausblick

Nach ihrer ereignisreichen, späten Entdeckung, deren Auslöser die ausgeprägten biologischen Wirkungen von MSO (**2**) waren, hat die Sulfoximingruppe in der medizinischen Chemie bisher nur mäßiges Interesse geweckt. Dies ist zunächst überraschend, da dieses tetraedrische Strukturelement eine einzigartige Kombination aus Eigenschaften aufweist, die für zahlreiche medizinalchemische Ansätze Relevanz aufweisen: hohe Stabilität, günstige physikalisch-chemische Eigenschaften, Wasserstoffbrücken-Akzeptor/Donor-Funktionalität und strukturelle Vielfalt. Man kann spekulieren, dass die lange Zeit nur sehr limitierten Synthesemethoden, die noch dazu auf potenziell explosiven Reagentien basierten, für Medizinalchemiker wenig interessant waren. Dies mag insbesondere für Industriechemiker gelten, die auch an eine Produktion der von ihnen entworfenen Moleküle im technischen Maßstab denken müssen. Auffällig ist jedoch, dass medizinalchemische Ansätze, in denen die Sulfoximingruppe Verwendung findet, oftmals auf bestimmte Wissenschaftler und/oder Institutionen beschränkt blieben. Nach dem Aufkommen neuer Synthesemethoden sollten Sicherheitsbedenken jedoch kein Hinderungsgrund mehr sein, und tatsächlich steigt die Zahl der Veröffentlichungen und Patentanmeldungen zu Sulfoximinen in der medizinischen Chemie. Seit ihrer Entdeckung wurde die Sulfoximingruppe als Pharmakophor in verschiedenen molekularen Konstellationen und für unterschiedliche Indikationen mit diversen Rationalen evaluiert (Tabelle 1). Sulfoximine wurden bereits zur Entwicklung stabiler Übergangszustandsanaloge eingesetzt, die z. B. als molekulare Sonden fungieren. Es gab eine Reihe von Forschungsansätzen, in denen die Sulfoximingruppe in opportunistischen Ansätzen oder aber als potenzielles Bioisoster für eine erstaunliche Vielzahl an funktionellen Gruppen evaluiert wurde, z. B. Alkohole, Säuren, Amidine, Sulfone und Sulfonamide. Insbesondere der Wechsel von Sulfonen und Sulfonamiden zu Sulfoximinen hat ein gewisses Interesse geweckt. Wie in diesem Kurzaufsatz gezeigt wurde, lässt sich jedoch nicht generell vorhersagen, welche Ergebnisse für diesen Austausch zu erwarten sind: In manchen Beispielen wiesen die entsprechenden Sulfoximine ähnliche oder überlegene Eigenschaften auf, während der Wechsel in anderen Fällen zu einer signifikanten Einbuße an Aktivität führte. Die Wirkstoff-Findung bleibt also nach wie vor ein Experimentierfeld.<sup>[59]</sup> Die unterrepräsentierte Sulfoximingruppe ist es jedoch sicher wert, in das Instrumentarium des Medizinalchemikers aufgenommen zu werden. Dies würde das chemische Repertoire in der Wirkstoff-Findung erweitern, um eine stetig wachsende Zahl biologischer Targets noch facettenreicher angehen zu können.

Ich danke F. von Nussbaum, I. Hartung, B. Händler, G. Siemeister, M. Bergmann und M. Brands für hilfreiche Gespräche über das Manuskript und N. Heinrich für die Erstellung der graphischen Darstellung im Inhaltsverzeichnis.

Eingegangen am 15. März 2013

Online veröffentlicht am 9. August 2013

- [1] a) C. R. Johnson, *Aldrichimica Acta* **1985**, *18*, 3; b) M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1.
- [2] Siehe z. B.: a) H. Okamura, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305; b) G. Y. Cho, C. Bolm, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8007; c) O. García Mancheño, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2951; d) O. García Mancheño, O. Bristi, C. Bolm, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3809; e) O. García Mancheño, J. Dallimore, A. Plant, C. Bolm, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2429; f) A. Pandey, C. Bolm, *Synthesis* **2010**, 2922; g) A. G. Pandey, M. J. McGrath, O. García Mancheño, C. Bolm, *Synthesis* **2011**, 3827.
- [3] G. Siemeister, U. Lücking, A. M. Wengner, P. Lienau, W. Steinke, C. Schatz, D. Mumberg, K. Ziegelbauer, *Mol. Cancer Ther.* **2012**, *11*, 2265.
- [4] a) C. Bolm in *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods* (Hrsg.: D. Enders, K.-E. Jaeger), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 149; b) C. Worch, A. Mayer, C. Bolm in *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 209; c) J. Drawowicz, J. Lewkowski, W. Kudelska, T. Girek, *Science of Synthesis Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 39, Thieme, Stuttgart, **2008**, S. 154–172.
- [5] a) E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1946**, *2*, 885; b) E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1947**, *2*, 288.
- [6] P. N. Campbell, T. S. Work, E. Mellanby, *Biochem. J.* **1951**, *48*, 106.
- [7] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. Pace, J. K. Whitehead, T. Moran, *Nature* **1949**, *163*, 675.
- [8] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. K. Whitehead, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **1951**, *138*, 265.
- [9] a) R. Bentley, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 609; b) V. L. R. Jeannoda, J. Valisolalao, E. E. Creppy, G. Dirheimer, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 854; c) I. Murakoshi, T. Sekine, K. Maeshima, F. Ikegami, K. Yoshinaga, Y. Fujii, S. Okonogi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 388.
- [10] a) O. W. Griffith, M. E. Anderson, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 1205; b) O. W. Griffith, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 2333; c) C. A. Shaw, J. S. Bains, *Med. Hypotheses* **1998**, *51*, 477.
- [11] J. M. Manning, S. Moore, W. B. Rowe, A. Meister, *Biochemistry* **1969**, *8*, 2681.
- [12] P. G. Richman, M. Orlowski, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6684.
- [13] H. H. Bailey, *Chem.-Biol. Interact.* **1998**, *111*–*112*, 239.
- [14] O. W. Griffith, A. Meister, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 7558.
- [15] B. Hernández-Breijo, J. Monserrat, S. Ramírez-Rubio, E. P. Cuevas, D. Vara, I. Díaz-Laviada, M. D. Fernández-Moreno, I. D. Román, J. P. Gisbert, L. G. Guijarro, *World J. Gastroenterol.* **2011**, *17*, 3899.
- [16] W. L. Mock, J.-T. Tsay, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4467.
- [17] a) F. G. Bordwell, J. C. Branca, C. R. Johnson, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3884; b) S. Oae, K. Harada, K. Tsujihara, N. Furukawa, *Int. J. Sulfur Chem. Part A* **1972**, *2*, 49.
- [18] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.
- [19] G. Satzinger, *Drug News Perspect.* **2001**, *14*, 197.
- [20] G. Satzinger, P. Stoss, *Arzneim.-Forsch.* **1970**, *20*, 1214.
- [21] R. Pothmann, *Drugs Future* **1982**, *7*, 478.
- [22] F. Misani, T. W. Fair, L. Reiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 459.
- [23] P. Stoss, G. Satzinger (Gödecke AG), DE 2244727, **1974**.
- [24] P. Stoss, G. Satzinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 267.
- [25] a) Y. Zhu, M. R. Loso, G. B. Watson, T. C. Sparks, R. B. Rogers, J. X. Huang, B. C. Gerwick, J. M. Babcock, D. Kelley, V. B. Hedge, B. M. Nugent, J. M. Renga, I. Denholm, K. Gorman, G. J. DeBoer, J. Hasler, T. Meade, J. D. Thomas, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2950; b) J. M. Babcock, C. B. Gerwick, J. X. Huang, M. R. Loso, G. Nakamura, C. P. Nolting, R. B. Rogers, T. C. Sparks, J. Thomas, G. B. Watson, Y. Zhu, *Pest Manage. Sci.* **2011**, *67*, 328; c) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2011**, *41*, 432.
- [26] a) P. Stoss, G. Satzinger, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 83; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 76; b) P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2575; c) P. Stoss, G. Satzinger, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1973; d) P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 3855; e) P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2097; f) P. Stoss, G. Satzinger, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1453.
- [27] G. D. Bartoszyk, D. J. Dooley, H. Barth, J. Hartenstein, G. Satzinger, *J. Pharm. Pharmacol.* **1987**, *39*, 407.
- [28] G. Satzinger (Gödecke Aktiengesellschaft), US 5321024, **1994**.
- [29] A. C. Barnes, P. W. Hairsine, S. S. Matharu, P. J. Ramm, J. B. Taylor, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 418.
- [30] P. Miller, G. W. L. James, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1978**, *231*, 328.
- [31] R. D. Dillard, T. T. Yen, P. Stark, D. E. Pavey, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 717.
- [32] Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1239.
- [33] H. Ikeuchi, Y.-M. Ahn, T. Otokawa, B. Watanabe, L. Hegazy, J. Hiratake, N. G. J. Richards, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5915.
- [34] N. E. Jacobsen, P. A. Bartlett, *ACS Symp. Ser.* **1981**, *171*, 221.
- [35] W. L. Mock, J.-T. Tsay, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 769.
- [36] J. Hiratake, M. Koizumi, T. Nakatsu, H. Kato, J. Oda, *ICR Annu. Rep.* **1999**, *6*, 44.
- [37] J. A. Gutierrez, Y.-X. Pan, L. Koroniak, J. Hiratake, M. S. Kilberg, N. G. J. Richards, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1339.
- [38] a) M. Kahraman, G. H. Posner, U. Saha (Johns Hopkins University, Cytochroma Inc.), WO 2003106411, **2003**; b) M. Kahraman, S. Sinishtay, P. M. Dolan, T. W. Kensler, S. Peleg, U. Saha, S. S. Chuang, G. Bernstein, B. Korczak, G. H. Posner, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6854.
- [39] G. H. Posner, K. R. Crawford, H. W. Yang, M. Kahraman, H. B. Jeon, H. Li, J. K. Lee, B. C. Suh, M. A. Hatcher, T. Mirza, A. Usera, P. M. Dolan, T. W. Kensler, S. Peleg, G. Jones, A. Zhang, B. Korczak, U. Saha, S. S. Chuang, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *89*–*90*, 5.
- [40] G. Siemeister, U. Luecking, C. Wagner, K. Detjen, C. McCoy, K. Bosslet, *Biomed. Pharmacother.* **2006**, *60*, 269.
- [41] a) J. S. Graham, R. Plummer, C. McCoy, K. Kowal, H. Wiesinger, K. Detjen, H. Calvert, B. Wiedenmann, J. Cassidy, *Eur. J. Cancer* **2008**, *44*, 2162; b) E. N. Scott, A. L. Thomas, L. R. Molife, S. Ahmed, S. Blagden, P. C. Fong, K. Kowal, C. McCoy, H. Wiesinger, W. Steward, J. De Bono, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *64*, 425.
- [42] U. Lücking, M. Krueger, R. Jautelat, G. Siemeister (Schering Aktiengesellschaft), WO 2005037800, **2005**.
- [43] a) U. Luecking, G. Siemeister, P. Lienau, R. Jautelat, J. Schulze (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), EP 2179991, **2010**; b) U. Lücking, R. Jautelat, M. Krüger, T. Brumby, P. Lienau, M. Schäfer, H. Briem, J. Schulze, A. Hillisch, A. Reichel, G. Siemeister, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1021.
- [44] J. Krüger, J. Gries, K. Lovis, J. Hassfeld (Bayer Pharma Aktiengesellschaft), WO 2012038411, **2012**.
- [45] Siehe z. B.: a) U. Lücking, G. Siemeister, R. Jautelat (Schering Aktiengesellschaft), WO 2006099974, **2006**; b) U. Lücking (Schering Aktiengesellschaft), EP 1710246, **2006**; c) U. Lücking,

- G. Kettchau, H. Briem, W. Schwede, M. Schaefer, K.-H. Thierauch, M. Husemann (Schering Aktiengesellschaft), WO 2006108695, **2006**; d) U. Luecking, D. Nguyen, A. von Bonin, O. von Ahsen, M. Krueger, H. Briem, G. Kettchau, O. Prien, A. Mengel, K. Krolkiewicz, U. Boemer, U. Bothe, I. Hartung (Schering Aktiengesellschaft), WO 2007071455, **2007**; e) U. Lücking, G. Siemeister, B. Bader (Schering Aktiengesellschaft), WO 2007079982, **2007**; f) U. Luecking, G. Siemeister, R. Jautelat (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2008025556, **2008**; g) O. Prien, K. Eis, U. Lücking, J. Guenther, D. Zopf (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), DE 102007024470, **2008**; h) I. Hartung, U. Bothe, G. Kettchau, U. Luecking, A. Mengel, M. Krüger, K.-H. Thierauch, P. Lienau, U. Boemer (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2008155140, **2008**; i) D. Nguyen, A. Von Bonin, M. Haerter, H. Schirok, A. Mengel, O. Von Ahsen (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2009089851, **2009**; j) M. Härter, H. Beck, P. Ellinghaus, K. Berhoerster, S. Greschat, K.-H. Thierauch, F. Süssmeier (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2010054763, **2010**; k) W. Schwede, U. Klar, C. Möller, A. Rotgeri, W. Bone (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2011009531, **2011**; l) U. Lücking, A. Cleve, B. Haendler, H. Faus, S. Köhr, H. Irlbacher (Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft), WO 2011029537, **2011**.
- [46] D. Lu, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5614.
- [47] D. Lu, Y. Y. Sham, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2037.
- [48] A. Raza, Y. Y. Sham, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5406.
- [49] D. P. Walker, M. P. Zawistoski, M. A. McGlynn, J.-C. Li, D. W. Kung, P. C. Bonnette, A. Baumann, L. Buckbinder, J. A. Houser, J. Boer, A. Mistry, S. Han, L. Xing, A. Buzman-Perez, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3253.
- [50] S. J. Park, H. Buschmann, C. Bolm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4888.
- [51] S. J. Park, H. Baars, S. Mersmann, H. Buschmann, J. M. Baron, P. M. Amann, K. Czaja, H. Hollert, K. Bluhm, R. Redelstein, C. Bolm, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 217.
- [52] Weitere Beispiele bioaktiver Sulfoximine aus der Bolm-Gruppe: a) X. Y. Chen, S. J. Park, H. Buschmann, M. De Rosa, C. Bolm, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4307; b) X. Y. Chen, H. Buschmann, C. Bolm, *Synlett* **2012**, 2808.
- [53] C. B. Duke, A. Jones, C. E. Bohl, J. T. Dalton, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3973.
- [54] K.-J. Hwang, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 99.
- [55] Zellbasierter Transaktivierungsassay mit PC-3-Zellen, die mit einer AR-Wildtyp-Form und einem MMTV-gesteuerten Reporterkonstrukt transfiziert wurden.
- [56] U. Lücking, H. Irlbacher, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [57] F. von Nussbaum, D. Karthaus, S. Anlauf, M. Delbeck, V. M.-J. Li, D. Meibom, K. Lustig, D. Schneider (Bayer Pharma Aktiengesellschaft), US 20120094968, **2012**.
- [58] V. Pandya, M. Jain, G. Chakrabarti, H. Soni, B. Parmar, B. Chanugule, J. Patel, T. Jarag, J. Joshi, N. Joshi, A. Rath, V. Unadkat, B. Sharma, H. Ajani, J. Kumar, K. V. V. M. Sairam, H. Patel, P. Patel, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 136.
- [59] <http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2012/March/in-pipeline-derek-lowe.asp>.